

441,029

PATENTE DE INVENCION

SC. 4446/4537.

Int. Cl.:	C07C/A61K
-----------	-----------

## Memoria Descriptiva

sobre:

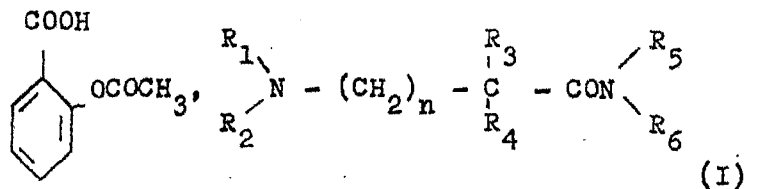
Procedimiento de preparación de un nuevo derivado del ácido acetilsalicílico.

=====

*Solicitante:* RHONE-POULENC INDUSTRIES, entidad francesa,  
residente en 22 Avenue Montaigne, PARIS 8ème,  
Francia.

=====

La presente invención se refiere a nuevos derivados del ácido acetilsalicílico de fórmula general:





a una temperatura próxima a los 20°C. Es particularmente ventajoso utilizar disolventes anhidros.

La reacción puede también efectuarse en medio acuoso y el producto de fórmula general (I) puede ser aislado tras concentración y liofilización de su solución acuosa.

Las sales de fórmula general (I) pueden ser eventualmente purificadas por recristalización en un disolvente orgánico tal como etanol.

Las nuevas sales de fórmula general (I) presentan las mismas propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antitérmicas que el ácido acetilsalicílico presentando con todo una solubilidad en el agua mucho más importante y una acidez mucho menor.

Estas propiedades particulares permiten una mayor facilidad de administración del producto y una mejor tolerancia gástrica; la posibilidad de obtener soluciones inyectables bien toleradas a nivel de las venas y de los músculos constituye en particular una gran ventaja.

Las nuevas sales según la invención presentan en el ratón la misma toxicidad aguda que el ácido acetilsalicílico.

De un interés muy particular son los productos de fórmula general (I) en la cual los símbolos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$ , idénticos o diferentes, representan átomos de hidrógeno o radicales alquilo que contienen de 1 a 3 átomos de carbono.

Los ejemplos siguientes, facilitados a título no limitativo, muestran la forma en que la invención puede ponerse en práctica.

Ejemplo 1 -

5 A una solución de 32,4 g. de ácido acetil-  
salicílico en 480 cm<sup>3</sup> de etanol absoluto, se agrega una solu-  
ción de 18,4 g. de amino-2 metil-2 propionamida en 420 cm<sup>3</sup> de  
etanol absoluto y actua durante 30 minutos a una temperatura  
próxima a los 20°C. El precipitado es separado por filtración,  
lavado en filtro por 270 cm<sup>3</sup> de etanol absoluto, y después  
secado durante 18 horas a presión reducida (0,1 mm de mercurio)  
a una temperatura próxima a los 20°C y después durante 1  
10 hora a 60°C. Se obtiene así 26,8 g. de acetilsalicilato de  
amino-2 metil-2 propionamida que funde a 140-142°C.

La amino-2 metil-2 propionamida puede prepararse según A. DAVIS, J. Chem. Soc., 2419 (1951).

Ejemplo 2 -

15 Se disuelve a 20°C 72,0 g. de ácido ace-  
tilsalicílico en una solución de 40,8 g. de amino-2 metil-2  
propionamida en 500 cm<sup>3</sup> de agua. La solución es filtrada y  
después liofilizada a presión reducida (0,1 mm de mercurio)  
durante 42 horas. El producto liofilizado es secado en pre-  
sencia de anhídrido fosfórico a presión reducida (0,1 mm de  
20 mercurio) durante 27 horas a 20°C. Se obtiene así 112,4 g. de  
acetilsalicilato de amino-2 metil-2 propionamida que funde a  
141-142°C.

Ejemplo 3 -

25 A una solución de 16,2 g. de ácido acetil-  
salicílico en 300 cm<sup>3</sup> de isopropanol anhidro, se agrega una  
solución de 10,1 g. de metil-2 metil-amino-2 propionamida en  
150 cm<sup>3</sup> de isopropanol seco y se agita durante 30 minutos a  
una temperatura próxima a los 20°C. El precipitado es separado  
30 por filtración, lavado por 80 cm<sup>3</sup> de isopropanol anhidro, y

después secado a presión reducida (0,1 mm de mercurio), durante 20 horas a una temperatura próxima a los 20°C y después durante 10 horas a 50°C. Se obtiene así 24,0 g. de acetilsalicilato de metil-2 metilamino-2 propionamida que funde a 148-150°C.

5

La metil-2 metilamino-2 propionamida puede prepararse según A. PINGHUK, Zhur. Obschei Khim., 39, 583 (1969) (Chem. Abstr., 71, 61300 K (1969)).

Ejemplo 4 -

A una solución de 7,21 g. de ácido acetilsalicílico en 80 cm<sup>3</sup> de etanol anhidro enfriada a 2°C, se agrega 2,96 g. de aminoacetamida, y se agita durante 20 minutos a 2°C. El precipitado es separado por filtración, lavado por 30 cm<sup>3</sup> de etanol anhidro y secado durante 18 horas a presión reducida (0,1 mm de mercurio) a una temperatura próxima a los 20°C. Se obtiene así 9,12 g. de acetilsalicilato de aminoacetamida que funde hacia los 115°C.

15

La aminoacetamida puede prepararse según R.G. JONES, J. Am. Chem. Soc. 71, 79 (1949).

Ejemplo 5 -

20

Se disuelve con agitación 3,6 g. de ácido acetilsalicílico y 3,03 g. de amino-1 ciclohexanocarboxamida en 15 cm<sup>3</sup> de acetona anhidra. Se produce la cristalización y se agita durante 20 minutos a una temperatura próxima a los 20°C. El precipitado es separado por filtración, lavado por 15 cm<sup>3</sup> de acetona anhidra y secado a una presión reducida (0,1 mm de mercurio), durante 4 horas a una temperatura próxima a los 20°C y después durante 2 horas a 50°C. Se obtiene así 5,07 g. de acetilsalicilato de amino-1 ciclohexanocarboxamida que funde a 127-129°C.

25

30

La amino-1 ciclohexanocarboxamida puede

prepararse según A. PINCHUK, Zhur. Obschei. Khim. 37, 856 (1967) (Chem. Abstr., 67, 108 169 j (1967)).

Ejemplo 6 -

5 A una solución de 18,0 g. de ácido acetilsalicílico en 160 cm<sup>3</sup> de etanol absoluto se agrega una -  
solución de 13,0 g. de dimetilamino-2 metil-2 propionamida  
en 50 cm<sup>3</sup> de etanol absoluto y se agita durante 50 minutos a  
una temperatura de 8-10°C. El precipitado es separado por -  
filtración, lavado por 90 cm<sup>3</sup> de etanol absoluto y secado ba-  
10 jo presión reducida (0,1 mm de mercurio), durante 18 horas a  
una temperatura próxima a los 20°C y después durante 5 horas  
a 57-58°C. Se obtiene así 26,3 g. de acetilsalicilato de  
dimetilamino-2 metil-2 propionamida que funde a 132-134°C.

15 La dimetilamino-2 metil-2 propionamida  
puede prepararse según el procedimiento descrito en la paten-  
te alemana 2.246.728.

Ejemplo 7 -

20 A una solución de 27,0 g. de ácido acetilsalicílico en 200 cm<sup>3</sup> de etanol absoluto se agrega una -  
solución de 19,0 g. de carbamil-2 piperidina en 250 cm<sup>3</sup> de  
etanol absoluto y se agita 30 minutos a una temperatura pró-  
xima a los 20°C. El precipitado es separado por filtración,  
lavado por 100 cm<sup>3</sup> de etanol absoluto y secado a presión re-  
ducida (0,1 mm de mercurio), durante 15 horas a una tempera-  
25 tura próxima a los 20°C y después durante 2 horas a 50°C. Se  
obtiene 41,9 g. de acetilsalicilato de carbamil-2 piperidina  
que funde a 174-176°C.

La carbamil-2 piperidina puede prepararse  
según H. FOX, J. Org. Chem., 17, 542 (1952).

30 Ejemplo 8 -

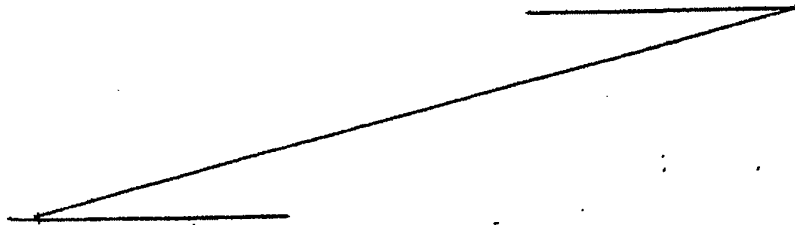
A una solución de 24,1 g. de ácido acetil-  
salicílico en 300 cm<sup>3</sup> de isorpopanol anhidro, se agrega una  
solución de 15,1 g. de amino-2 metil-2 butiramida en 80 cm<sup>3</sup>  
de isopropanol anhidro y se agita durante 50 minutos a una  
5 temperatura de 11-13°C. El precipitado es separado por filtra-  
ción, lavado por 120 cm<sup>3</sup> de isorpopanol anhidro y secado a  
presión reducida (0,1 mm de mercurio), durante 16 horas a una  
temperatura próxima a los 20°C, después durante 6 horas a  
10 50°C y por último durante 2 horas a 60°C. Se obtiene así 35,3  
g. de acetilsalicitato de amino-2 metil-2 butiramida que fun-  
de a 136-138°C.

La amino-2 metil-2 butiramida puede pre-  
pararse según A. PINCHUK, Zhur. Obschei Khim., 37, 856 (1967)  
(Chem. Abstr., 67, 108 169 j (1967)).

15 Ejemplo 9 -

A una solución de 22,3 g. de ácido acetil-  
salicílico en 150 cm<sup>3</sup> de acetona anhidra, se agrega una solu-  
ción de 17,3 g. de amino-2 dimetil-2,4 pentanamida en 190 cm<sup>3</sup>  
de acetona anhidra y se agita durante 19 horas a una tempera-  
20 tura de 20°C. El precipitado es separado por filtración, lava-  
do por 90 cm<sup>3</sup> de acetona anhidra y secado a presión reducida  
(0,1 mm de mercurio), durante 21 horas a una temperatura pró-  
xima a los 20°C. Se obtiene así 30,1 g. de acetilsalicilato  
de amino-2 dimetil-2,4 pentanamida que funde a 118-120°C.

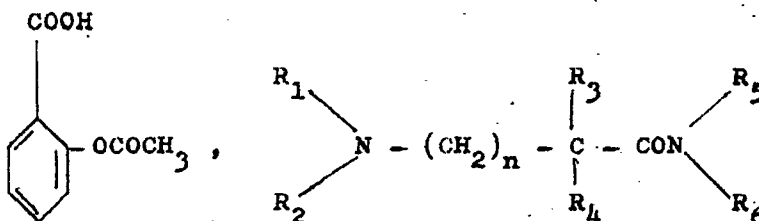
25 La amino-2 dimetil-2,4 pentanamida puede  
prepararse según el procedimiento descrito en la patente ale-  
mana 2 139 641.



NOTA .-

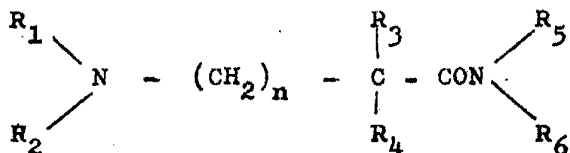
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar, que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; también se hace constar, que el invento corresponde a una solicitud de patente, presentada en Francia , bajo el número 74 31400 , de fecha de 17 de Septiembre de 1.974 , acogiéndose por lo tanto a los 26 de Junio de 1.975 beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN NUEVO DERIVADO DEL ACIDO ACETILSALICILICO, caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento de preparación de un nuevo derivado del ácido acetilsalicílico de fórmula general:



en la cual:  $R_1$  y  $R_2$ , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono eventualmente sustituido por un radical hidroxilo;  $R_3$  y  $R_4$ , idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o forman juntos y con el átomo de carbono al cual van unidos un ciclo saturado de 5 ó 6 enlaces; uno de los símbolos  $R_1$  o  $R_2$  puede formar con uno de los símbolos  $R_3$  o  $R_4$  y los átomos de nitrógeno y de carbono a los cuales van respectivamente unidos un heterociclo nitrogenado de 5 o 6 enlaces;  $R_5$

y R<sub>6</sub>, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono eventualmente sustituido por un radical hidroxilo, y n es un número entero igual a cero ó 1, caracterizado porque se hace reaccionar una amida de fórmula general:



en la cual R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y n se hallan definidos como anteriormente, sobre el ácido acetilsalicílico en un disolvente orgánico o en agua y se aísla la sal obtenida.

2º.- Procedimiento de preparación de un nuevo derivado de ácido acetilsalicílico; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 9 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 17 SET. 1975  
RHONE-POULENC INDUSTRIES.

A. GONZÁLEZ AGUIRRE Y COMPañÍA  
S. A. Filiales L. Guzmán Fernández  
